

**«Μπορεί η θεραπευτική αγωγή της ρευματοειδούς
αρθρίτιδας να αλλάξει την πορεία του καρδιαγγειακού
κινδύνου;»**

**Καλτσονούδης Ευριπίδης
Ρευματολόγος**



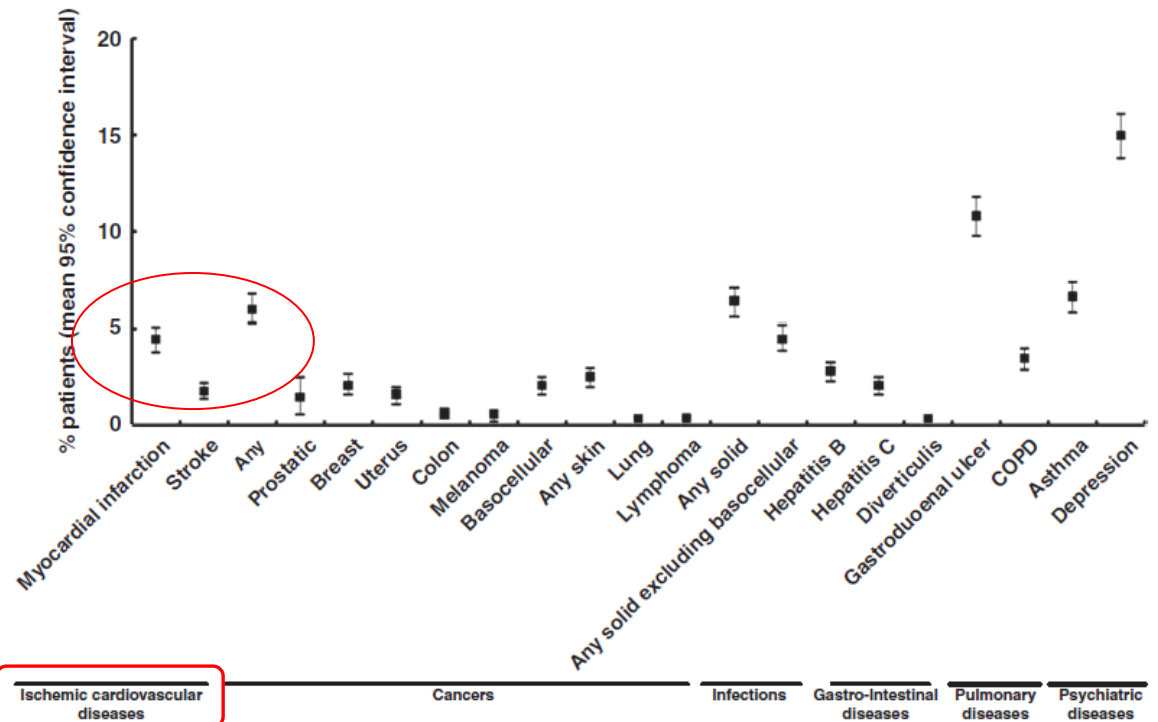
**Ρευματολογική Κλινική Π.Ν.Ιωαννίνων
Διευθυντής: Καθηγητής Α. Α. Δρόσος**

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα & καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος (CVD) είναι αυξημένος στη ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Η νοσηρότητα από CVD είναι 1,5 - 2 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό
- Κίνδυνος **50%** υψηλότερος σε ασθενείς με RA σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό
[Avina - Zubieta et al. 2008 , 2012]
- Ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν είναι απόλυτα σαφής

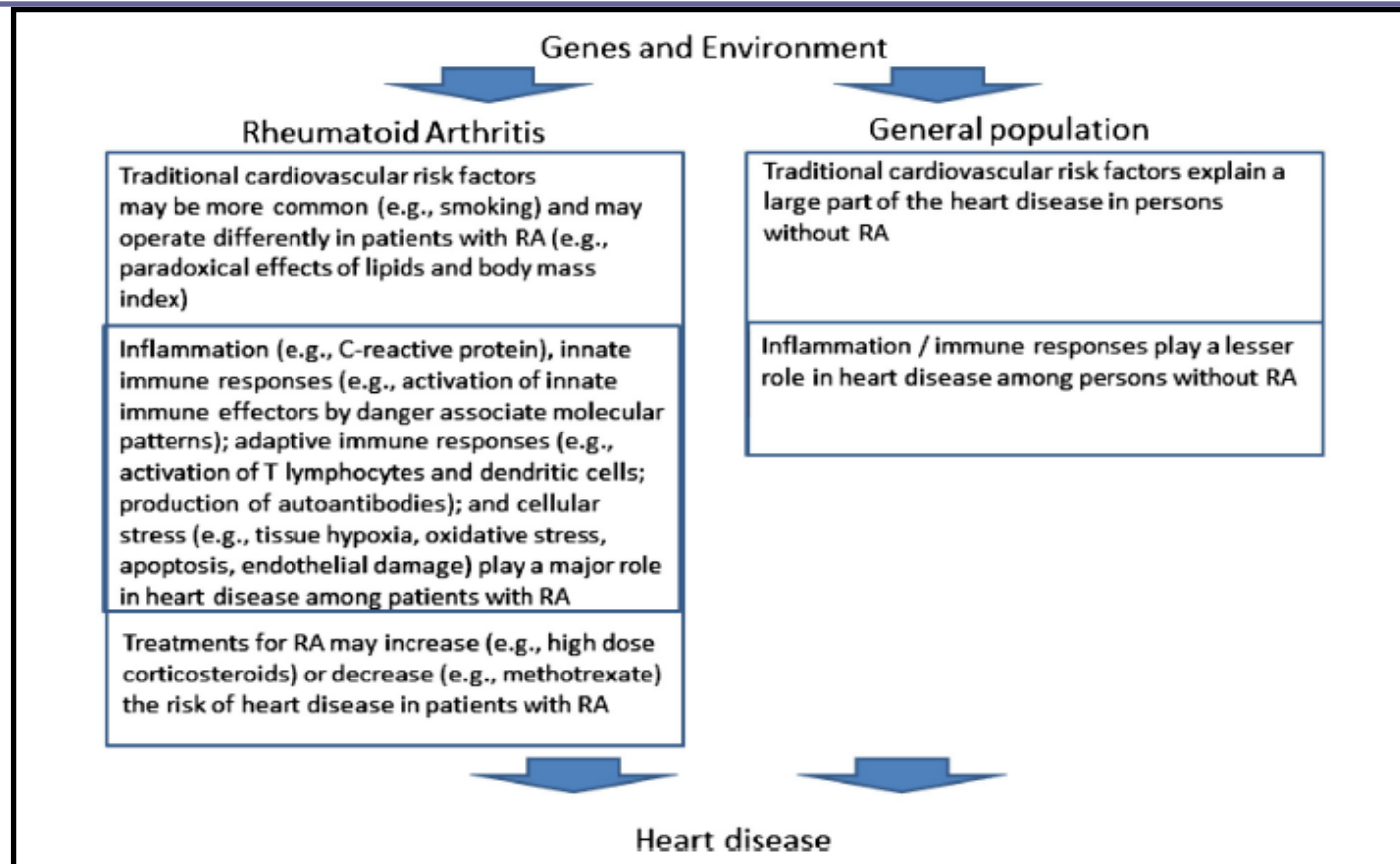
ΡΑ – Συνοσηρότητα

Prevalence of evaluated comorbidities in the 3920 patients with rheumatoid arthritis. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



[Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2013;0:1–7]

RA Vs Γενικό Πληθυσμό και Καρδιαγγειακός Κίνδυνος

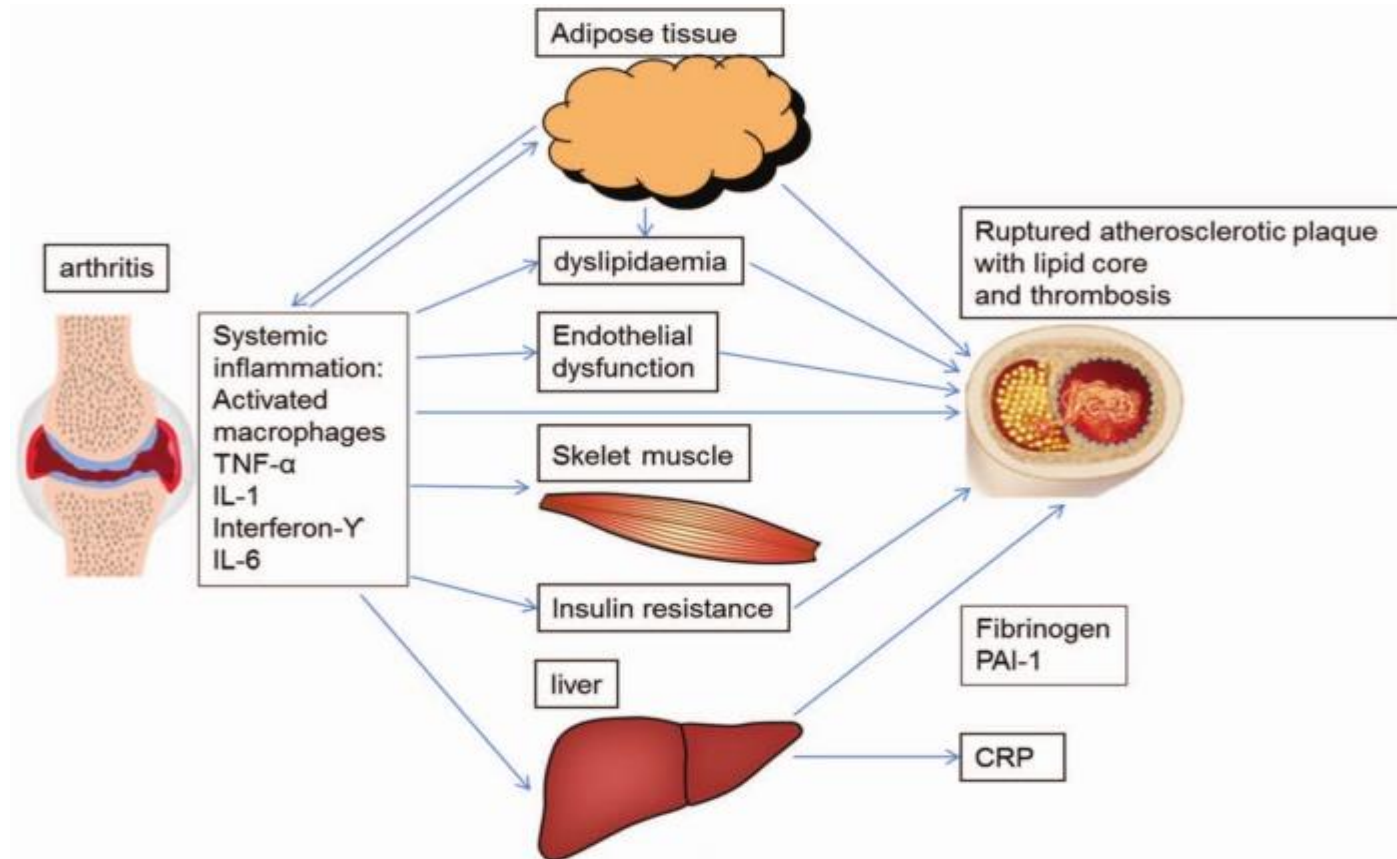


Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

- Δυσλιπιδαιμία
- Σακχαρώδη διαβήτη τύπου II
- Υπέρταση
- Σωματική αδράνεια
- Προχωρημένη ηλικία
- Άρρεν φύλο
- Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Κάπνισμα
- Αυξημένο BMI

Προβλέπουν CVD
κίνδυνο σε ασθενείς με
ΡΑ

RA – φλεγμονώδης αρθρίτιδα – CVD κίνδυνος



Δείκτες συστηματικής φλεγμονής στη PA & CVD

- Μειωμένη λειτουργική ικανότητα
- Παρουσία των εξω-αρθρικών εκδηλώσεων
- Μεγαλύτερη διάρκεια νόσου
- Οροθετικότητα

**συνδέεται με
υψηλότερο κίνδυνο
CV**

[Gabriel , 2008 / Goodson et al . 2002 / Soderlin et al . 1998 / Turesson et al. 2007]

Καρδιαγγειακό σκορ κινδύνου στη RA

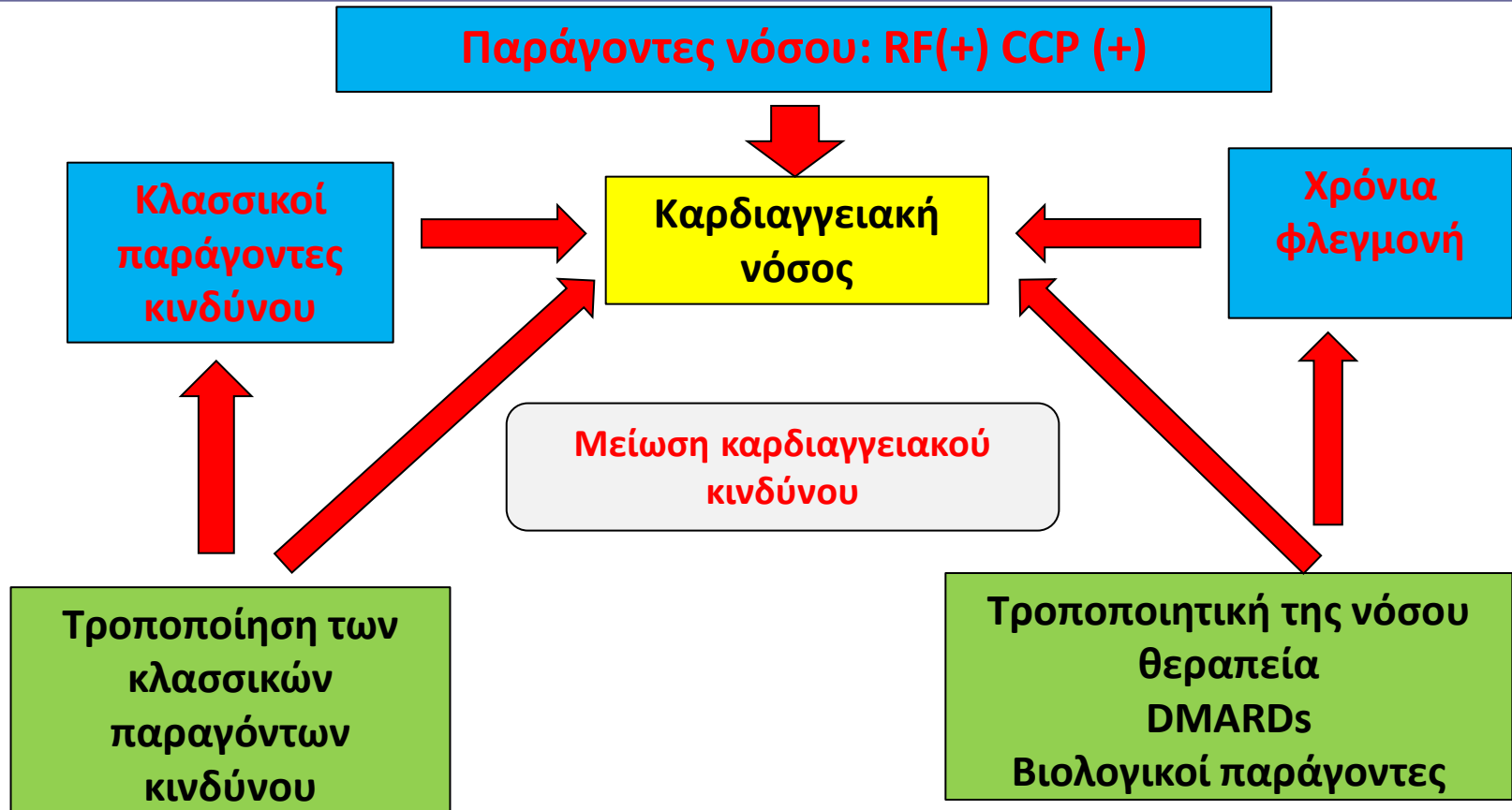
**Υπό την παρουσία των δύο από τα
ακόλουθα κριτήρια**

- 1) διάρκεια νόσου > από 10 χρόνια**
- 2) (+) RF ή αντι-CCP)**
- 3) εξω-αρθρικές εκδηλώσεις**

**Στη RA X 1,5
EULAR
recommendation**

[Peters et al. 2010]

ΡΑ – καρδιαγγειακή νόσος



ΡΑ – καρδιαγγειακή νόσος

Μια παρέμβαση που απευθύνεται σε ένα από τα πολλά μονοπάτια κινδύνου
μειώνει πραγματικά τον CVD

Κατά πόσον έχουμε επαρκή αποδεικτικά στοιχεία



ΡΑ – κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για CVD

- **Συστήνεται ετήσιος έλεγχος του προφίλ των λιπιδίων όπως και στο γενικό πληθυσμό**
[Rollefstad et al . 2012 / Semb et al . 2011 , 2012]
- **Ο θεραπευτικός στόχος για το σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να είναι ίδιος με του γενικού πληθυσμού**
- **Τακτική παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης και η θεραπεία να χορηγείται βάσει των γενικών κατευθύνσεων για τη ρύθμιση της υπέρτασης**
[Panoulas et al. 2008b]
- **Η ενθάρρυνση για υγιεινή διατροφή και τακτική άσκηση , είναι πιθανό να επιφέρει σημαντικό όφελος στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου**
[Stavropoulos-Kalinoglou et al. 2012]
- **Διακοπή καπνίσματος**

[Medha Barbhaiya. Curr Opin Rheumatol 2013, 25:317-324]

ΡΑ – καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου αντιπροσωπεύουν μόνο ένα μέρος της περίσσειας του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ΡΑ
- Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου από μόνοι τους δεν εξηγούν τον υψηλότερο CVD κίνδυνο στη ΡΑ

[Chung et al . 2012 / Gonzalez et al 2008]

- Η φλεγμονή επιταχύνει την αθηροσκλήρωση, είτε άμεσα είτε μέσω των επιδράσεων επί των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου
- Ως εκ τούτου ,αυστηρός και διαρκής έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου είναι απαραίτητος για την αποτελεσματική πρόληψη CV νόσου

ΡΑ – καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Έγκαιρη αναγνώριση και διάγνωση της ΡΑ
- Άμεση επιθετική θεραπεία για να μειώσει το βαθμό της φλεγμονής όσο το δυνατόν γρηγορότερα
- Δεδομένου ότι ακόμη και χαμηλού βαθμού φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει τελικά αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά συμβάματα

Ο στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι η ύφεση

[Provan et al . 2011]

Έμμεσα ,η αποτελεσματική θεραπεία οδηγεί σε βελτίωση της σωματικής δραστηριότητας , σε μειωμένο κίνδυνο παχυσαρκίας , διαβήτη , υπέρταση

Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs)

Συνθετικά (Μη βιολογικά)	Βιολογικοί παράγοντες				
▪ Methotrexate (MTX) ▪ Leflunomide (LEF) ▪ Sulfazalazine (SSZ) ▪ Hydroxychloroquine ▪ Cyclosporine A ▪ Gold	Anti-TNF Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Anti-B cell Rituximab	Anti-IL6 Tocilizumab	Anti-IL1 Anakinra	AntiT/APC Abatacept

Κορτικοστεροειδή ?

ΡΑ – ΜΣΑΦ – Κορτικοστεροειδή – Καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Τα ΜΣΑΦ , οι κοξίμπες και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με δύο ανταγωνιστικούς τρόπους
- Τα ΜΣΑΦ και οι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης ασκούν προθρομβωτική δράση

Τα κορτικοστεροειδή έχουν επιβλαβή επιδράσεις

- στα λιπίδια
- αντίσταση στην ινσουλίνη
- αρτηριακή πίεση
- παχυσαρκία

ΡΑ – ΜΣΑΦ – Καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Τα ΜΣΑΦ και οι αναστολείς αυξάνουν τον κίνδυνο για υπέρτασης και εμφράγματος του μυοκαρδίου
[Bolten 2006]
[Farkouh & Greenberg 2009]
[Kearney et al 2006a]
[Morrison et al 2007]
[Trelle et al 2011]
- Case-control μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό της Δανίας διαπίστωσε ότι η χρήση των ΜΣΑΦ συσχετίστηκε με διπλάσιο κίνδυνο φλεβικής θρομβοεμβολής (VTE)
[Schmidt et al . 2011]
- Η ναπροξένη φαίνεται ότι είναι λιγότερο επιβλαβής από τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ
[Kearney et al 2006β / Solomon et al 2008 / Trelle et al . 2011]

ΡΑ – ΜΣΑΦ – Καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Η σχέση των ΜΣΑΦ στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα σε ασθενείς με ΡΑ παραμένει αμφιλεγόμενη

- Ηλικία άνω των 80
- Υπέρταση
- Παρουσία ΡΑ
- CVD πριν τη ΡΑ
- ΧΑΠ

**Οδηγούν σε μεγαλύτερο κίνδυνο
CVD νόσου**

- Υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια των ΜΣΑΦ, ως προς τον CVD κίνδυνο σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα

ΡΑ – ΜΣΑΦ – Καρδιαγγειακός κίνδυνος

- Μετα-ανάλυση εννέα τυχαιοποιημένων - ελεγχόμενων δοκιμών
- Ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και ρευματοειδή αρθρίτιδα
- Η χρήση από μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, δεν είχε σημαντική επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα

[Salpeter SR, et al Am J Med 2006; 119:552–559].

Λόγω των αντικρουόμενων δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια, στη ΡΑ, θα πρέπει να χορηγούνται με παρόμοια προσοχή όπως και στο γενικό πληθυσμό

Ασπιρίνη –ΡΑ - CVD

- Η ασπιρίνη ήταν ο στυλοβάτης της θεραπείας στη ΡΑ μέχρι την δεκαετία του 1970
- Η ασπιρίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στην πρόληψη καρδιακών νοσημάτων
- Λίγες μελέτες περιλαμβάνουν ασθενείς με ρευματικά νοσήματα
- Η δόση για την πρόληψη των καρδιακών παθήσεων είναι πολύ χαμηλότερη από αυτές που χρησιμοποιούνταν στο παρελθόν για την θεραπεία της ΡΑ [2600-4800 mg / d]

[Fries JF, et al. Arch Intern Med 1993;153:2465-71]

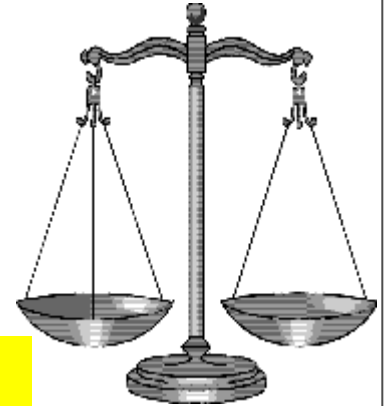
Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας από τη χρόνια λήψη ασπιρίνης σε ασθενείς με ΡΑ, [οι οποίοι συχνά χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ και γλυκοκορτικοειδή] μπορεί να μετατοπίσει την ισορροπία μακριά από το όφελος CV

ΡΑ – Κορτικοστεροειδή – CVD κίνδυνος

- Μελέτες δείχνουν αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τις επιπτώσεις τους στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου

- αρτηριακή πίεση
- αντίσταση στην ινσουλίνη
- το σωματικό βάρος
- κατανομή του λίπους

Ο κίνδυνος αυτός φαίνεται
δοσοεξαρτώμενος

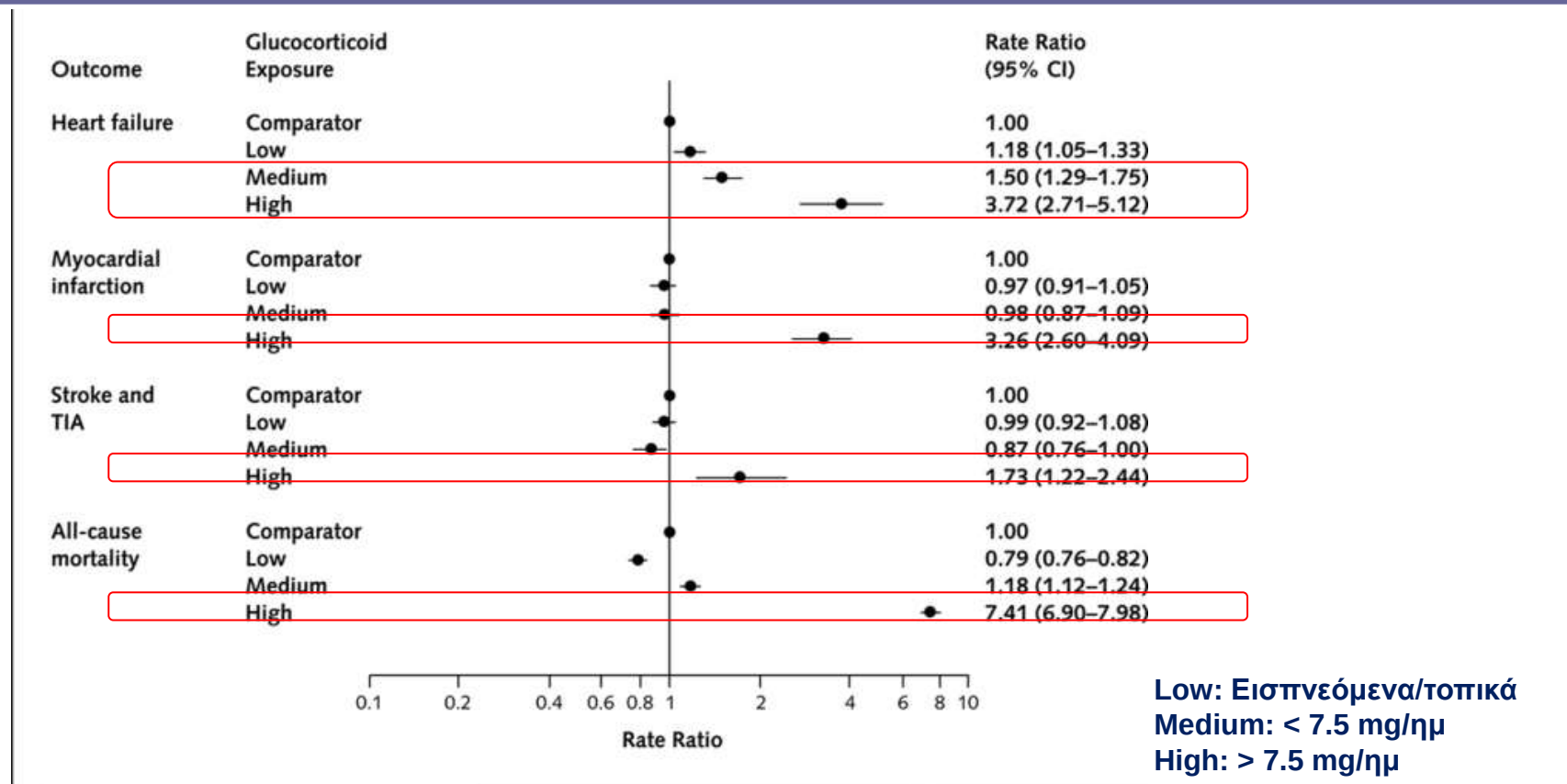


[Munro R, Morrison .et al .Ann Rheum Dis 1997; 56:374–377]

- προηγούμενες μελέτες δείχνουν δυσμενείς επιπτώσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων

• τα κορτικοστεροειδή μπορούν επίσης να έχουν καρδιοπροστατευτικό ρόλο, ο οποίος επέρχεται από την αντι-φλεγμονώδη δράση τους

ΡΑ – Κορτικοστεροειδή – CVD κίνδυνος



PA – Κορτικοστεροειδή – CVD κίνδυνος

- Τα κορτικοστεροειδή μπορεί να βελτιώσουν το προφίλ των λιπιδίων με την αύξηση των επιπέδων της HDL μειώνοντας έτσι την TC

[Garcia-Gomez C, et al Eur J Clin Invest 2008; 38:686–692. Toms]

[TE, et al Curr Vasc Pharmacol 2010; 8:301–326]

[Toms T, Panoulas V, et al Angiology 2011; 62:167–175]

- Επιπλέον, μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αξιολόγησε τον κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα σε ασθενείς με PA υπό χαμηλή δόση κορτικοστεροειδών [<10 mg / ημέρα πρεδνιζόνης]

Έδειξε:

- αδύναμη συσχέτιση με κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου
- τάση αύξησης των μειζόνων καρδιαγγειακών εκδηλώσεων

[Ruyssen-Witrand A. et al. Joint Bone Spine 2011; 78:23–30]

RA – Κορτικοστεροειδή – CVD κίνδυνος

- Μελέτη κοόρτης RA
- Απέδειξε ότι, η χρήση ακόμη < από 10mg πρεδνιζόνης [ή ισοδύναμα γλυκοκορτικοειδή]
- φαίνεται να συνδέεται με αύξηση του καρδιαγγειακής κινδύνου

Greenberg JD. Et al Ann Rheum Dis 2011; 70:576–582.

**Τα δεδομένα αυτά εγείρουν ανησυχίες
τα κορτικοστεροειδή θα πρέπει να χορηγούνται στη χαμηλότερη δυνατή δόση και στη
μικρότερη δυνατή διάρκεια**

CVD κίνδυνος – EULAR συστάσεις

Recommendations	Level of evidence	Strength of recommendation
8. The role of coxibs and most NSAIDs in CV risk is not well established and needs further investigation. Hence, we should be very cautious about prescribing them, especially for patients with a documented CV disease or in the presence of CV risk factors	2a–3	C
Αποφυγή NSAIDs		
9. Corticosteroids: use the lowest dose possible	3	C

**Χρησιμοποίηση της χαμηλότερης δόσης (<7.5 mg/ημ.)
για το μικρότερο δυνατό διάστημα (<1-2 έτη)**

PA – Μεθοτρεξάτη – CVD κίνδυνος

- Η μεθοτρεξάτη βελτιώνει την ποιότητα ζωής ασθενών με PA
- Μειώνει δείκτες φλεγμονής όπως CRP , IL-6 και TNF – α ,χωρίς σημαντικές συνέπειες στη λειτουργία των αιμοπεταλίων

[Solomon DH,et al. Ann Rheumatic Dis. 2006; 65:1608–1612]

- Μεθοτρεξάτη (MTX) έχει συσχετισθεί με μείωση του CVD **15 – 85%**

[Choi HK.et al Lancet 2002; 359:1173–1177]

- Πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις καταδεικνύουν οφέλη στο καρδιαγγειακό με τη χρήση MTX

[Micha R.et al Am J Cardiol 2011; 108:1362–1370]

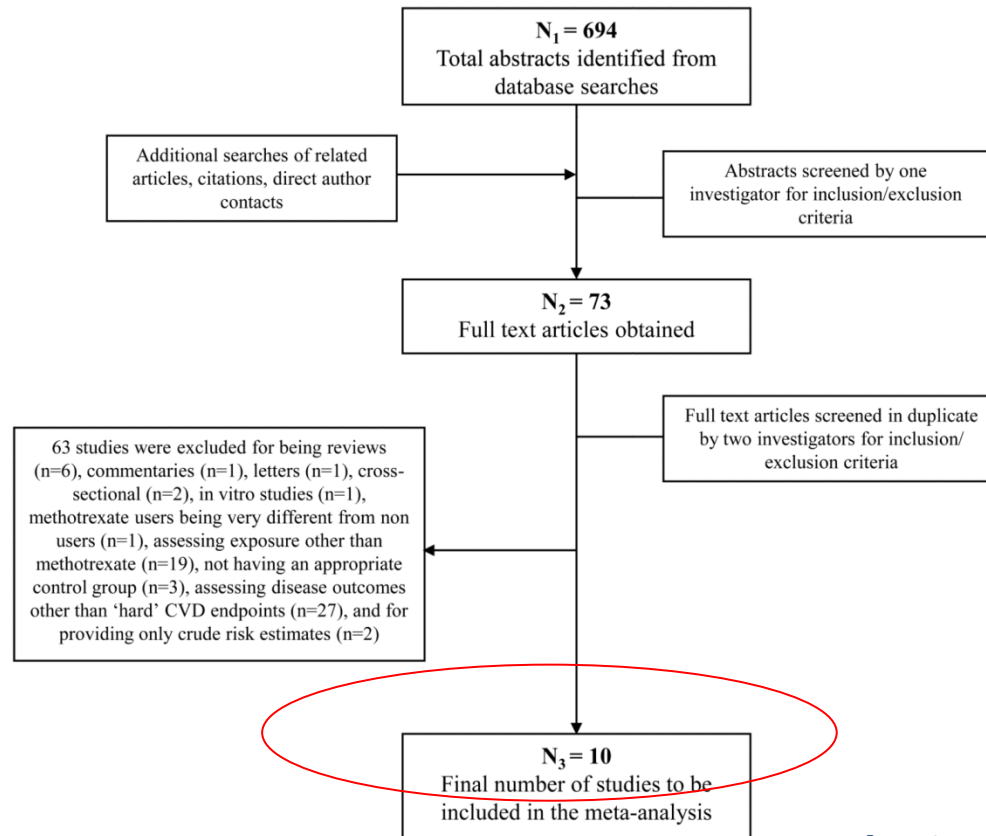
PA- Μεθοτρεξάτη - CVD

Systematic Review and Meta-analysis of Methotrexate Use and Risk of Cardiovascular Disease

Renata Micha, RD PhDa, Fumiaki Imamura, PhDa, Moritz Wyler von Ballmoos, MD PhDb, Daniel H. Solomon, MDc, Miguel A. Hernán, MD DrPHa,e, Paul M Ridker, MDd, and Dariush Mozaffarian, MD DrPHa,d

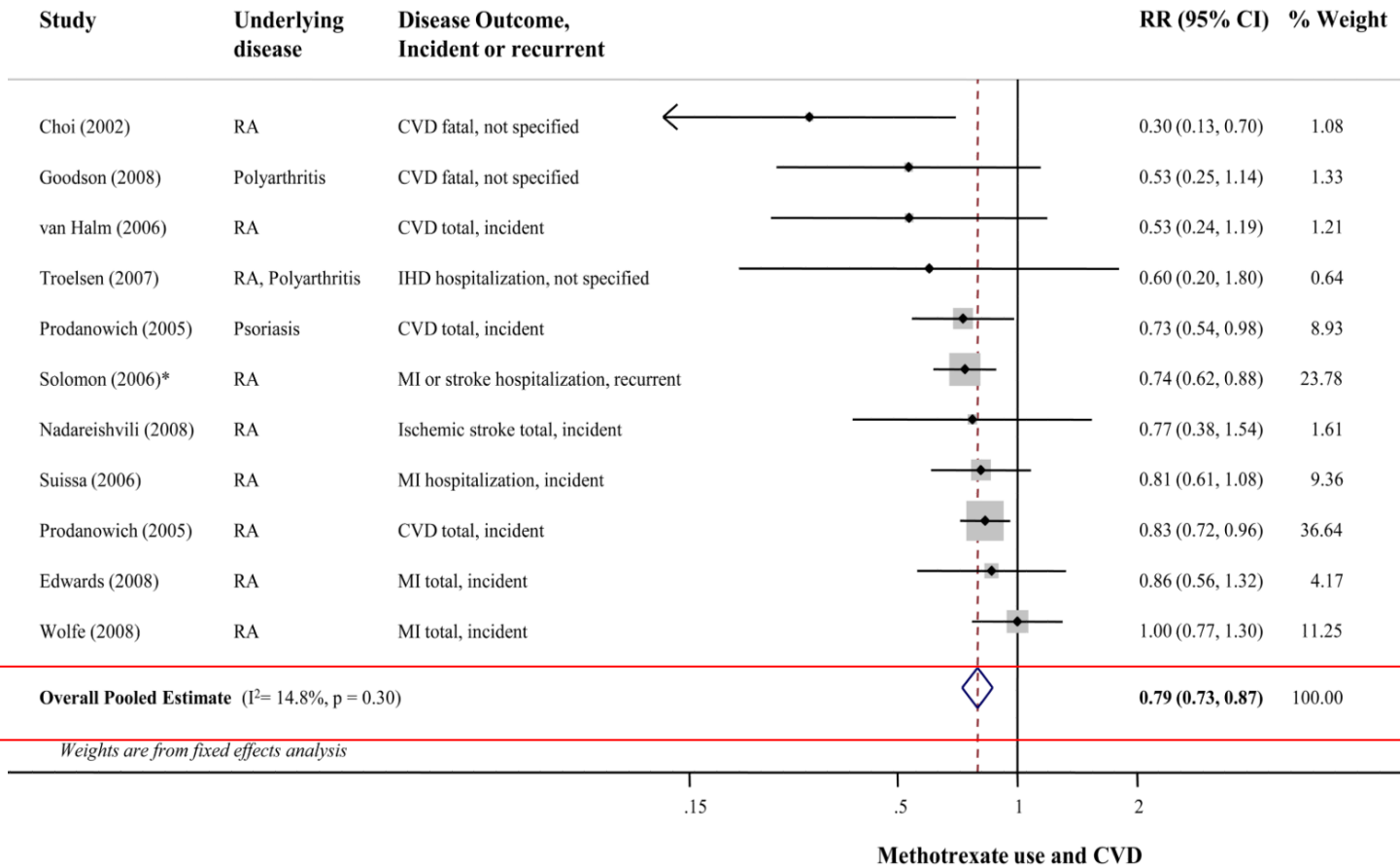
- Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA bDepartment of Cardiac Surgery, Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA cDivision of Rheumatology, Immunology and Allergy, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA dDivision of Cardiovascular Medicine and Channing Laboratory, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (MAH) eHarvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Boston, MA (MAH)

ΡΑ- Μεθοτρεξάτη - CVD



[Micha R. et al Am J Cardiol 2011; 108:1362–1370]

ΡΑ- Μεθοτρεξάτη - CVD



ΡΑ- Μεθοτρεξάτη - CVD

- Η Μεθοτρεξάτη συσχετίστηκε με:

21% χαμηλότερο κίνδυνο CVD ($n = 10$ μελέτες, 95% CI = 0,73 - 0,87, $p < 0,001$), και
18% χαμηλότερο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου ($n = 5$, 95% CI = 0,71 - 0,96, $p = 0.01$)

Η μεθοτρεξάτη συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονή. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η άμεση θεραπεία της φλεγμονής μπορεί να μειώσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

PA – Μεθοτρεξάτη – CVD κίνδυνος

- Μεγάλη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη
- Γνωστή ως CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial)
- Σε ασθενείς με γνωστές πριν τη PA CVD που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη ή μεταβολικό σύνδρομο
- Θα εκτιμήσει την δράση της MTX [15-20mg εβδομαδιαίως] στη δευτερογενή πρόληψη του E.M, ΑΕΕ και καρδιαγγειακού θανάτου

Η μελέτη CIRT αναμένεται να υποστηρίξει το σημαντικό ρόλο της MTX στη βελτίωση του κινδύνου εκδήλωσης CVD, αλλά και να στηρίξει το σημαντικό της ρόλο στη φλεγμονή

RA – MTX – Μεταβολικό σύνδρομο

- Το ποσοστό του Μεταβολικού συνδρόμου στη RA κυμαίνεται από **12,1 – 45,3%**
- Η θεραπεία με MTX, σε αντίθεση με άλλα DMARDs ή γλυκοκορτικοειδή
- Συνδέεται με μειωμένη τάση ΜΣ

Προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με RA που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου, κυρίως σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών

ΡΑ – Μεθοτρεξάτη – CVD κίνδυνος

- Πρόσφατη συστηματική αξιολόγηση των στοιχείων δείχνουν :

Αδύναμη συσχέτιση με το προφίλ των λιπιδίων ή με την αντίσταση στην ινσουλίνη

Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι η μεθοτρεξάτη δυνητικά μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο κυρίως μέσω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της, και όχι μέσω μείωσης των παραδοσιακών παραγόντων CVD κινδύνου

[Micha R. et al Am J Cardiol 2011; 108:1362–1370]

ΡΑ – Μεθοτρεξάτη – CVD κίνδυνος

- Άλλες μελέτες συσχέτισαν τη χρήση MTX και υπερομοκυστεϊναιμία
 - Η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου
 - Θα μπορούσε να εξηγηθεί από τη μείωση των επιπέδων του φυλλικού οξέος
- [Haagsma et al . 1999]
-
- Συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος συνιστάται για αποκατάσταση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης

[Morgan et al . 1998 / Prodanovich et al . 2005]

PA – DMARDs – CVD κίνδυνος

- Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των άλλων DMARDs στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι ελάχιστα
- Μόνο δύο μελέτες εξέτασαν τη χρήση DMARDs στον CV κίνδυνο και ανέφεραν: μείωση της νοσηρότητας από CV νόσο με τη σουλφασαλαζίνη, και λεφλουνομίδη
[Naranjo et al . 2008 Van Halm et al . 2006]
- Η χρήση υδροξυχλωροκίνης στη PA έχει συσχετιστεί με τη βελτίωση του προφίλ των λιπιδίων , μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης DM και με αντιθρομβωτική δράση
[Atzeni et al. 2010 Wasko et al . 2007]
- Η λεφλουνομίδη και η κυκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσουν υψηλή αρτηριακή πίεση , ως εκ τούτου, δεν είναι DMARDs πρώτης επιλογής σε ασθενείς με υπέρταση ή αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο
[Kvien et al . 2002 / Rozman et al . 2002]

PA – anti-TNF α – CVD κίνδυνος

- TNF- α είναι μια φλεγμονώδης κυτοκίνη που συνεισφέρει στην παθογένεια της PA και έχει αθηρογόνο δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα

[Tracey D.et al Pharmacol Ther 2008;117:244–279]

- Η θεραπεία με αναστολείς του TNF φαίνεται να έχει καρδιοπροστατευτική δράση
- Τα δεδομένα μεγάλης μελέτης παρουσιάζουν σημαντική μείωση των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων CVD από τη χρήση anti TNF

[Al-Aly Z.et al Transl Res 2011; 157:10–18]

RA – anti-TNFα – CVD κίνδυνος

- Αντίθετα πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα
- Μελέτη από τις ΗΠΑ δεν απέδειξε μείωση του ποσοστού των σύνθετων τελικών σημείων CVD, αλλά φάνηκε να μειώνουν τον κίνδυνο για ΑΕΕ
- Ομοίως, μελέτη από τη Σουηδία δεν βρήκε **καμία μείωση** του κινδύνου των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων με anti-TNF θεραπεία

PA & CVD



827

Sustained Development of Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis Despite Cardioprotective Treatment: The 10-Year Prospective Carre-Study. Alper M. van Sijl¹, Inge A.M. van den Oever¹, Mike J.L. Peters², Vokko P. van Halm³, Alexandre E. Voskuyl², Yvo M. Smulders² and Mike T. Nurmohamed¹, ¹Jan van Breemen Research Institute | Reade, Amsterdam, Netherlands, ²VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands, ³Academic Medical Centre, Amsterdam, Netherlands

PA & CVD

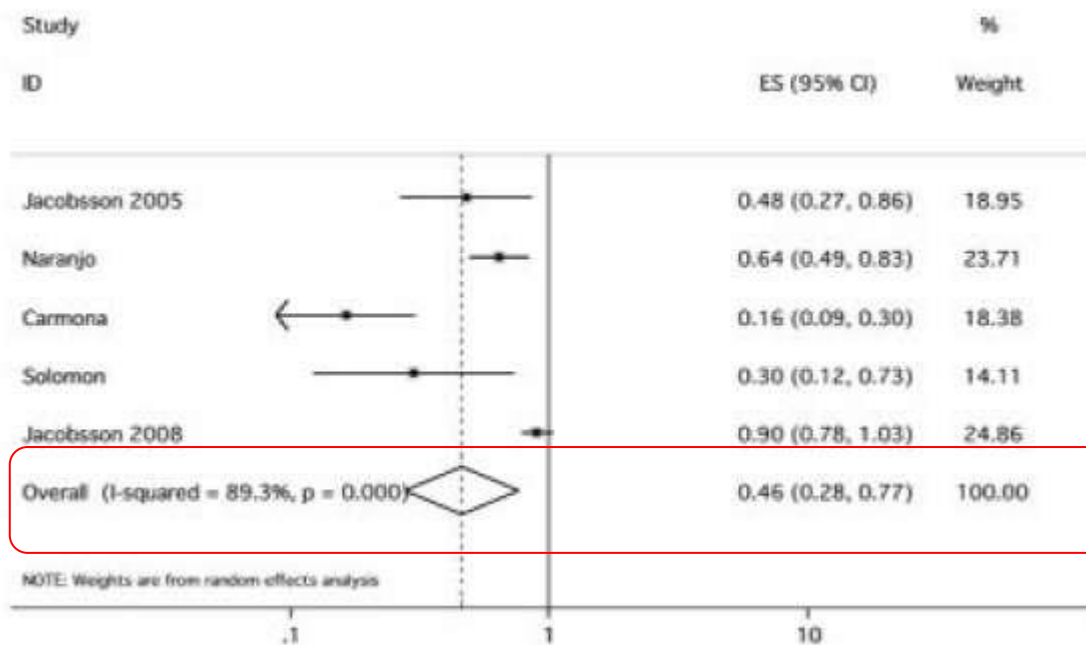


- 353 PA ασθενείς μελετηθήκαν προοπτικά για 10 χρόνια
- 58 CV επεισόδια (σε 2361 patient years of follow-up)
incidence rate (IR) of 25.3/1.000 patient years
- Παρόμοιος κίνδυνος (IR) στα 3-years και 10-years of follow-up
(22.8/1.000 patient years)

**Ο κίνδυνος για CVD ΠΑΡΑΜΕΝΕΙ
παρά την επιπρόσθετη και αποτελεσματική αντι-φλεγμονώδη αγωγή
Και τη χρήση καρδιοπροστατευτικών αγωγών**

PA – anti-TNFα – CVD κίνδυνος

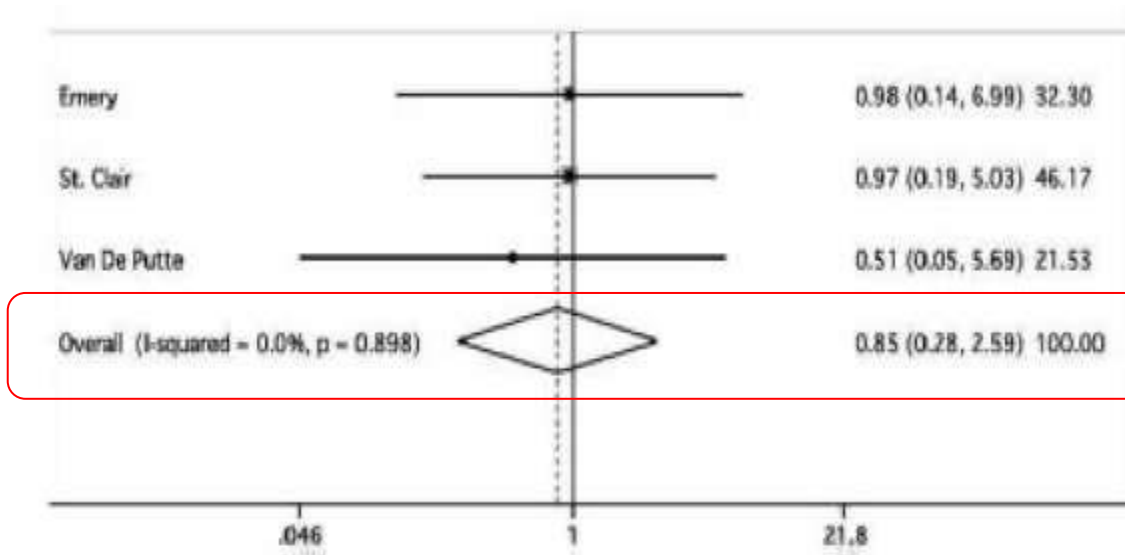
Μελέτες κοόρτης



↓ 54%

PA – anti-TNF α – CVD κίνδυνος

Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs)



↓ 15%

TNF- α inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis patients

- Αναδρομική μελέτη
- 2101 ασθενείς με RA
- Να καθορίσει τη σχέση μεταξύ anti-TNFs και CVD

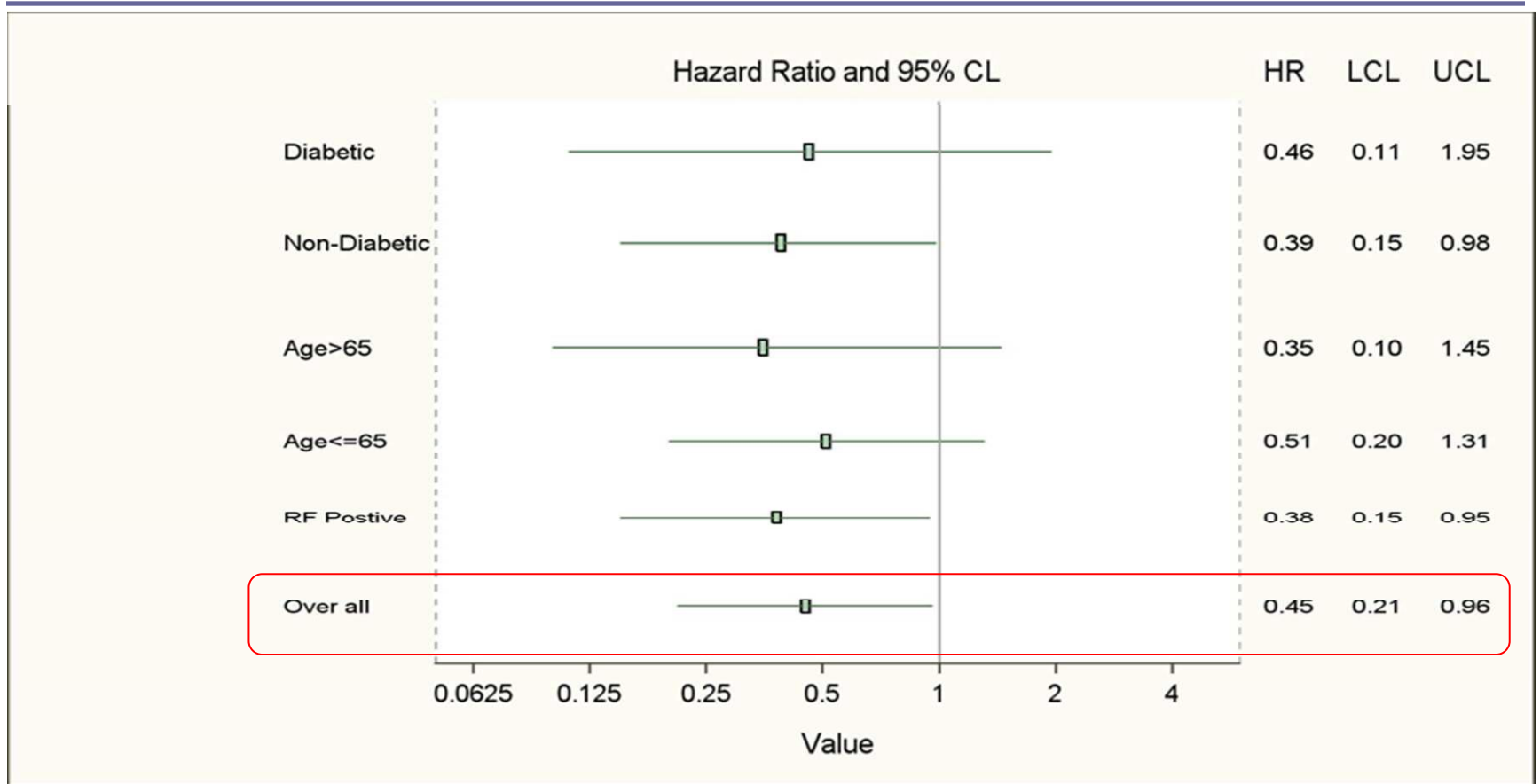
- Κατηγοριοποιήθηκαν :

Anti-TNF- α μονοθεραπεία
Anti-TNF- α + Μεθοτρεξάτη
Μεθοτρεξάτη μονοθεραπεία
Μεθοτρεξάτη + άλλα DMARDs
Άλλα DMARDs

Ανευρέθηκαν 46 περιστατικά με CAD και 82 CVD

[Androniki Bili, MD, MPH et al. Arthritis Care & Research DO10.1002/acr.22166]

TNF- α inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis patients



[Androniki Bili, MD, MPH et al. Arthritis Care & Research DO10.1002/acr.22166]

TNF- α inhibitor use and decreased risk for incident coronary events in rheumatoid arthritis patients

- Για τους anti-TNF ο κίνδυνος CAD **0,45 (95% CI 0,21 - 0,96)**
- Για τη MTX ο κίνδυνος **CAD 0,54 (95% CI 0,27 - 1,09)**

Η χρήση anti-TNF > 16,1 μήνες συνδεόταν με σχετικό κίνδυνο για CAD 0.18 (0.06-0.50) και για καρδιαγγειακά νοσήματα 0,31 (0,15 - 0,65)

Η χρήση anti-TNF σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για CAD στην RA και ο κίνδυνος μειώνεται περισσότερο με μακροχρόνια χορήγηση

PA – anti-TNFα – CVD κίνδυνος

- Υπάρχει αρκετή βιβλιογραφία γύρω από την επίδραση των αναστολέων TNF σχετικά με το προφίλ των λιπιδίων

[Curtis JR.et al Arthritis Care Res (Hoboken) 2012; 64:1282-1291]

[Pollono EN.et al.Clin Rheumatol 2010; 29:947–955]

[Daïen CI.et al Ann Rheum Dis 2012; 71:862–868]

- Πρόσφατη βιβλιογραφία υποδηλώνει ότι οι anti-TNFs συνδέονται με σημαντικές αυξήσεις της TC, HDL και των τριγλυκερίων
- και τα επίπεδα LDL και ο αθηρωματικός δείκτης παραμένουν ανεπηρέαστα

Ως εκ τούτου, η υποτιθέμενη καρδιοπροστατευτική δράση των anti-TNF στη PA δεν φαίνεται να εξηγείται από τις αλλαγές στο προφίλ των λιπιδίων, δεδομένου ότι η μακροπρόθεσμη θεραπεία φαίνεται μην έχει καμία επίδραση στην αθηρωματικό δείκτη ή στα επίπεδα της LDL

PA – anti-TNFα – CVD κίνδυνος

- Η αύξηση της HDL μπορεί να προσφέρει οφέλη για την βελτίωση των CVD
- Αυτό δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί από μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης

Μεταξύ των ασθενών με PA, προτείνεται η συνεχής χορήγηση των αντι-TNF ως θεραπεία DMARD, με ετήσιο έλεγχο των λιπιδίων, με βάση τη διαχείριση των γενικών κατευθυντήριων γραμμών του πληθυσμού

PA – CVD Risk – anti-TNF- α VS nonbiologic DMARDs

Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Comparing TNF- α Blockade with Nonbiologic DMARDs.

Solomon DH, Curtis JR, Saag KG, Lii J, Chen L, Harrold LR, Herrinton LJ, Graham DJ, Kowal MK, Kuriya B, Liu L, Griffin MR, Lewis JD, Rassen JA

- Συγκρίνανε - 8656 νέους ασθενείς υπό nbDMARD
- 11,587 νέους ασθενείς υπό TNF- α
- Ποσοστά εμφάνισης ανά 100 άτομο-έτη, καρδιαγγειακού επεισοδίου ήταν:
 - για nbDMARDs :3.05 (95% confidence interval [CI], 2,54 - 3,65)
 - για τους anti- TNF- α : 2,52 (95% CI, 2,12 έως 2,98)

PA – CVD Risk – anti-TNF-a VS nonbiologic DMARDs

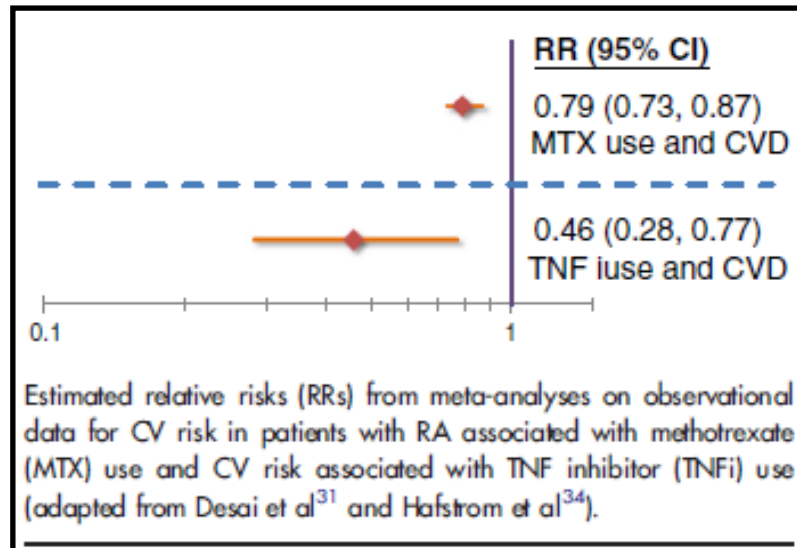
- Η αναλογία κινδύνου (HR) για τους anti-TNF-a σε σχέση με nbDMARD - ήταν: 0,80 (95% CI 0,62 - 1,04)
- Τα δυνητικά καρδιαγγειακά οφέλη από τους anti-TNF-a ήταν μεγαλύτερα μεταξύ ηλικίας ≥ 65 ετών (HR 0.52) 95% CI, 0.34 -0.77 P = 0.075)

Μεταξύ ασθενών με PA, οι anti-TNF-a παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με nbDMARD
Τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές θα πρέπει να ελέγξουν την υπόθεση αυτή

PA – CVD Risk – anti-TNF-a VS nonbiologic DMARDs

Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease

Cynthia S. Crowson, MS, a Katherine P. Liao, MD, MPH, b John M. Davis, III, MD, a Daniel H. Solomon, MD, MPH, b
Eric L. Matteson, MD, MPH, a Keith L. Knutson, PhD, a Mark A. Hlatky, MD, c and Sherine E. Gabriel, MD, MSc a
Rochester, MN; Boston, MA; and Stanford, CA



PA – Rituximab – CVD κίνδυνος

- Χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι CD20
- Ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες
- Δεν έδειξαν σημαντικές διαφορές για εκδηλώσεις CVD

[van Vollenhoven .et al J Rheumatol 2010; 37:558–567]
[van Vollenhoven RF.et al.5–9 November 2011; Chicago, IL]

- Πρόσφατες μελέτες αξιολόγησης του Rituximab στο προφίλ των λιπιδίων και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα

[Kerekes G.et al.Clin Rheumatol 2009; 59:1821–1824]
[Gonzalez-Juanatey C,et al. Arthritis Rheum 2008; 59:1821–1824]

PA – Tocilizumab – CVD κίνδυνος

- Tocilizumab, mAb έναντι του υποδοχέα της IL-6
- Μειώνει την CRP εντός 2 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας
[Roche Registration Limited. RoActemra 2011]
- Ωστόσο, μελέτες δείχνουν αρνητικές επιπτώσεις σχετικά με το προφίλ των λιπιδίων
[Gasparyan AY.et al. Curr Pharm Des 2012; 18:1543–1555]
[Kawashiri SY.et al. Rheumatol Int 2011; 31:451–456]
- Πρόσφατη μετα-ανάλυση αποδεικνύει την επίμονη αύξηση της TC, LDL και HDL για πολλά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας
[Nishimoto N.et. Mod Rheumatol 2010; 20:222–232]
- Οι κλινικές επιπτώσεις από τις αλλαγές των λιπιδίων δεν είναι σαφείς

Μέχρι στιγμής, δεν έχουν καταδειχθεί αυξημένα CVD συμβάματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με tocilizumab

PA – Tofacitinib – CVD κίνδυνος

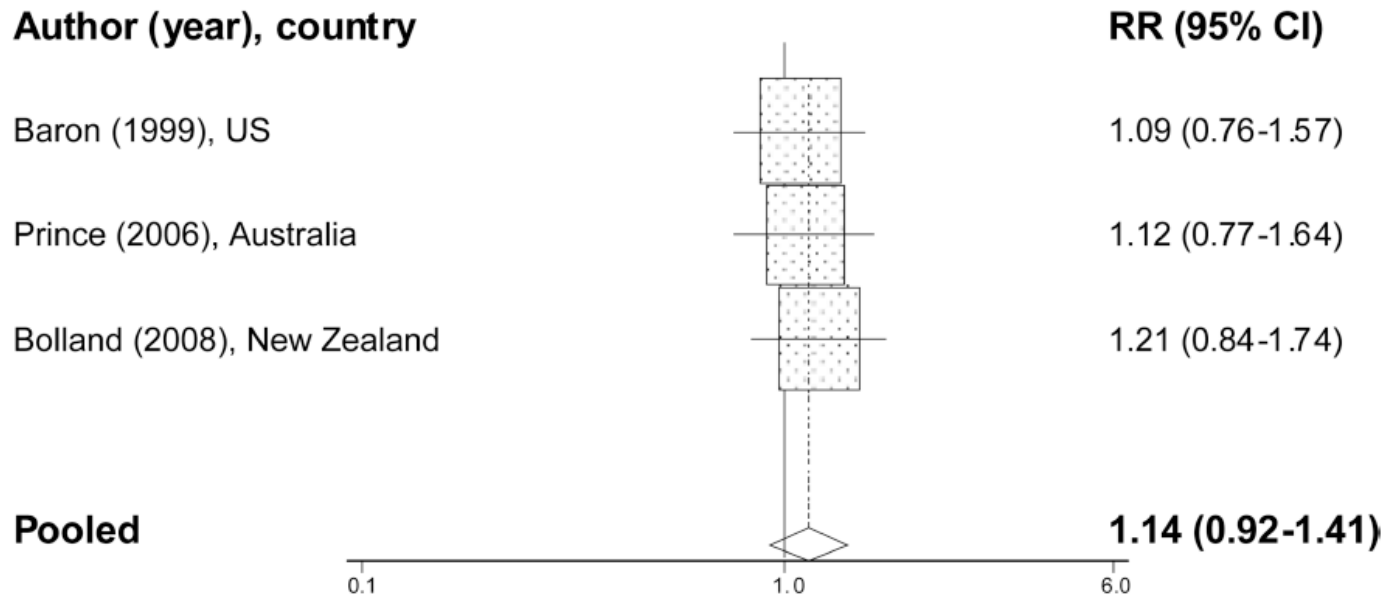
- Tofacitinib, από του στόματος αναστολέας της Janus, κινάσης, εγκρίθηκε πρόσφατα από τον FDA για τη θεραπεία της PA
- Φαίνεται επίσης να σχετίζεται με σημαντική αύξηση των επιπέδων της LDL σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο
- Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες και μακροχρόνια παρακολούθηση, για τον προσδιορισμό της σχέσης μεταξύ αυτών των νεότερων παραγόντων και CVD κίνδυνου

[Fleischmann R, Kremer J. et al. N Engl J Med 2012; 367:495–507]

Ασβέστιο – ΡΑ - CVD

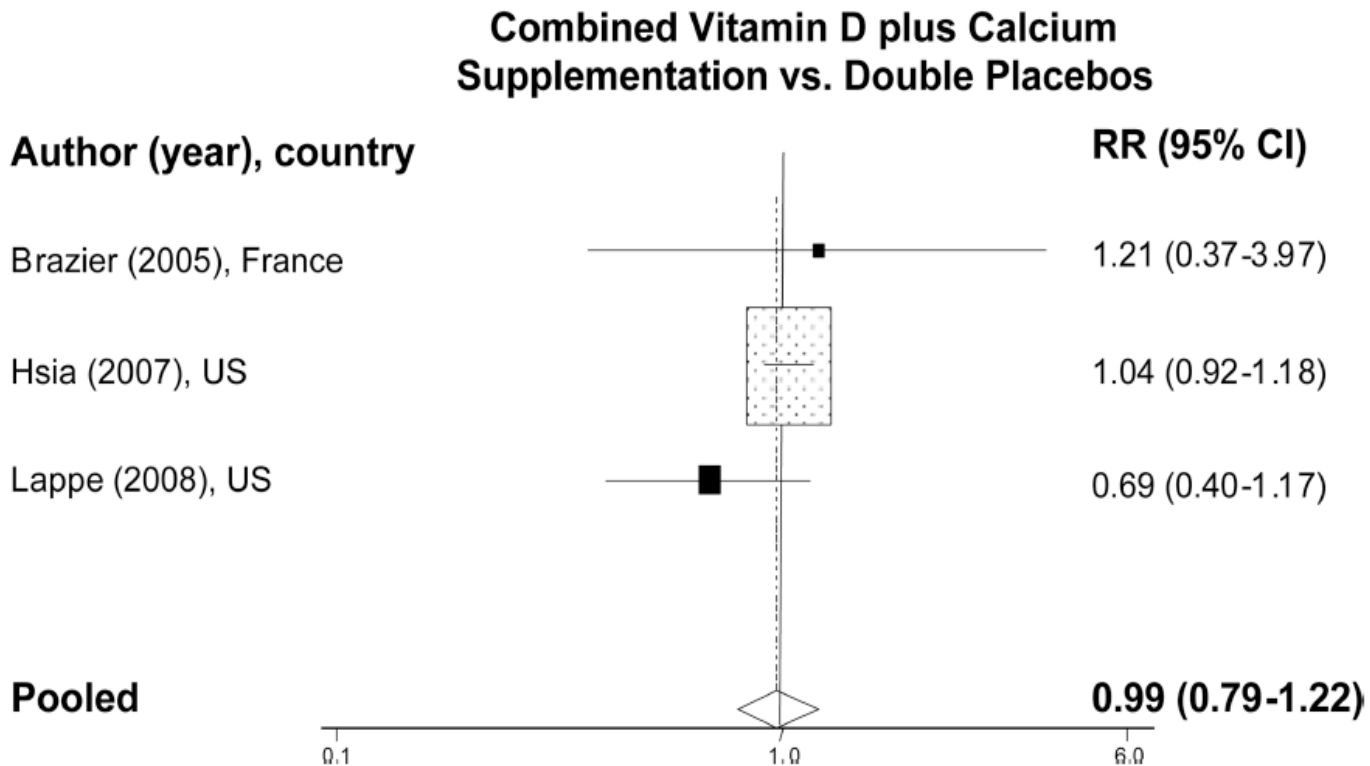
Relative Risk (95% CI)
comparing the treatment vs. the placebo group

Calcium Supplementation vs. Placebo



[Wang L. et al Am J Cardiovasc Drugs. 2012 April 1; 12(2): 105–116]

Ασβέστιο - Βιταμίνη D – PA - CVD



[Wang L. et al Am J Cardiovasc Drugs. 2012 April 1; 12(2): 105–116]

Βιταμίνη D – PA - CVD

- Η Βιταμίνη D στη PA ανεξάρτητα σχετίζεται με μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της αντίστασης στην ινσουλίνη
- Επαρκώς σχεδιασμένη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη είναι σε εξέλιξη και θα αξιολογήσει την επίδραση της βιταμίνης D στα καρδιαγγειακά συμβάματα

Συμπεράσματα

- Οι ασθενείς με PA έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα , και σημαντικά μικρότερο προσδόκιμο ζωής σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό
- Η θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα καθώς και η αντιμετώπιση των κλασσικών παραγόντων κινδύνου φαίνεται να τροποποιούν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο
- Αναμένονται αποτελέσματα μεγάλων μελετών τα οποία θα στηρίξουν ή θα απορρίψουν την υπόθεση αυτή



Ευχαριστώ